폐결핵 치료에 있어서 단기요법의 시도

서울대학교 의과대학 내과학교실

윤광선 · 허성호 · 김선영 · 노용호 · 김유영 · 한용철

= Abstract =

Trial of Short Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis

Kwang Sun Yun, M.D., Sung Ho Hue, M.D., Sun Young Kim, M.D.,
Yong Ho Noh, M.D., Yoo Young Kim, M.D. and Yong Chul Han, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

A clinical trial of nine months combined chemotherapy including rifampicin for initial case of pulmonary tuberculosis proven by sputum AFB smear positive in 50 patients was done and its results was compared with that of a standard regimen of isoniazid, streptomycin, PAS or ethambutol in 50 patients. The results is as follows.

1. Chemotherapy failure during therapy was noticed in three patients in only standard regimen.
2. Follow up to six months after stop chemotherapy was done. There was one relaps in rifampicin containing regimen and also one relaps in standard regimen was noticed.
3. Hepatic dysfunction is more prevalent in rifampicin containing regimen.

1. 서 론

결핵 치료의 발전은 병합 요법의 도입과 항결핵제의 발전으로 격리 요양 치료를 불필요하게끔 되었으나, 통상적인 3자 요법, 즉 isoniazid PAS (혹은 ethambutol)와 streptomycin의 병합 요법은 18~24개월의 투약 기간을 필요로 하는 데, 실제로 개발 도상국에서의 결핵 실패 원인은 도중의 조기 투약 중단이 가장 큰 원인을 차지하고 있다.¹⁾ 또한 우리나라도 아직은 높은 결핵의 이환율을 가지고 있으므로²⁾ 치료 기간을 단축시킬 수 있으면, 조기 투약 중단에 의한 치료 실패율을 감소시킬 수 있으리라 생각한다.

최근 강력한 항결핵 효과를 가진 리팜피신의 개발로 이것을 이용한 단기 요법의 서광이 보이는 것은 의심할 여지가 없다.³⁾

저자들은 1976년부터 서울대학병원 결핵 연구소에

내원한 치료 환자중 리팜피신을 사용한 50명(검사군)와 사용하지 않은 50명(대조군)을 대상으로, 임상적 관찰 성적을 비교 검토하여 단기 결핵 요법의 가능성을 발표하고자 한다. 이에 대한 예비 보고는 이미 발표하였다.⁴⁾

2. 대상 및 방법

1976년부터 서울대학병원 결핵연구소에 등록된 초치로 객담내 결핵균 도말 양성 환자중 추구검사가 가능했던 100명 중 리팜피신을 사용한 검사군 50명과 사용하지 않은 대조군 50명으로 나누어 비교 관찰하였다. 환자의 경제적 측면과 병변의 輕重의 상태에 따라 대조군은 주로 경증의 환자에게, 검사군은 주로 중증의 환자에게 사용하였다. 한국에서는 약제 내성 균주가 많으므로 강력한 약제의 복합에 주안점을 두었고, 검사군과 대조군의 구성은 표 1과 같다.

약제 투여 용량은 Isoniazid 400~600mg/day, streptomycin 1g (처음 2개월간은 매일 근육주사 그후 4개월만은 1주 2회), rifampicin 450~600mg/day, etha-

*이 논문은 1978년도 서울대학 병원 임상연구비와 삼미문화재단 연구비의 보조를 받음. 이 논문의 주제는 1978년도 내과학회주최 학술대회 석상에서 발표되었음.

Table 1. Regimens Studied in SNUH Short-Course Chemotherapy Study

Regimen	Drugs	No. of Cases
SHE	SM+INH+EMB	43
SHP	SM+INH+PHS	7
HRZE	INH+RMP+PZA+EMB	7
SHRE	SM+INH+RMP+EMB	31
SHRZ	SM+INH+RMP+PZA	12

Other regimen group were not included in this report (INH+RMP+SM, INH+EMB+RMP, INH+PZA+RMP)

mbutol 800~1200mg/day, pyrazinamide 1.5g/day 로 사용하였다.

치료 개시 후의 추구 검사는 다음과 같이 시행하였다. 즉, 검사군에서는 처음 3개월간은 매월 항산균 객담 도말검사를 실시하였고, 그 후 3개월마다 2회 시행하여 치료 종결했으며, 대조군에서도 처음 3개월간은 매월 항산균 객담 도말 검사를 그 후 3개월마다 5회 시행하여 (총 18개월) 치료 종결하였다. 양자 모두 치료 종결時は 객담 결핵균 배양도 동시에 시행하였다. 치료 종결후에는 처음 3개월간 매달 항산균 객담 도말검사를, 그 후 3개월후에 추구 검사하였다.

임상점사의 평가는 객담내의 항산균 음전, 흉부 X-선 사진상의 소견의 변화 및 CBC 를 기준으로 하였다.

치료 개시 전의 검사군 및 대조군의 임상적 상태는 도표 1과 같다. 구성 연령 분포는 대조군에서 30.6세, 검사군에서 32.7세로 연령에 따른 차이는 없었다. 병변의 輕重에 따른 투여는 대조군에서 輕症환자가 많았으며, 병변의 범위는 서로 큰 차이가 없다.

Fig. 1. Clinical Data before Treatment

3. 성 적

투약 경과 중의 균의 음전율은, 투약 60일이내에서는 검사군은 47명 (94%), 대조군은 36명 (72%)로 현저한 차이를 보이고 있고, 90일이내에서는 49명 (98%)와 44명 (88%)로 차이를 보이고 있다. 또한 투약을 시작한 지 9개월에, 흉부 X-선 사진 소견상의 병변의 범위 및 정도, 3회 연속 객담내 항산균 양성 및 혈구침 강속도가 정상으로 되는 것을 기준으로 할 때, 완전한 치료 상태에 이르렀다고 판단되는 비율은, 검사군에서는 50명 (100%), 대조군은 41명 (82%)로 큰 차이가 있었다.

치료 종료 時의 상태와 재발율은 표 2와 같다. 즉, 치료중 실패율은 검사군에서는 없고, 대조군 중 SHE 군에서 3명이 실패하여, 대조군에서는 6%의 실패율을 보였다. 2명은 객담도말검사가 계속적으로 양성이 되어서, 약의 종류를 바꾸었고, 1명은 치료 15개월째 도말검사 음성에서 양성으로 변화하였으며, 또한 객담내에서 결핵균도 배양이 되었다. 치료 종결 후 대조군에서는 4명이 전혀 추구검사가 안 되었었고, 2명은 현재 추구검사 中이며 1명은 치료 종료 후 3개월에 재발되었다. 검사군에서는 3명이 전혀 추구검사가 안 되었으

Table 2. Negative Sputum Conversion Rate

Assessed	3M		6M		9M	
	No examined	Neg. Conversion	No examined	Neg. Conversion	No examined	Neg. Conversion
SHE	43	40	43	41	43	41
SHP	7	7	7	7	7	7
Total	50	47(94%)	50	48(96%)	50	48(96%)
SHRE	31	31	31	31	31	31
SHRZ	12	12	12	12	12	12
HRZE	7	6	7	7	7	7
Total	50	49(98%)	50	50(100%)	50	50(100%)

며, 1명은 추궁검사 中이고, 1명은 치료 종결 2개월이 재발하였다.

개발된 例는 객담내 결핵균 도말 연속 3회 시행결과 양성으로 변하였으며, 객담내 결핵균이 배양도 양성되어, 치료 종료후 6개월, 5개월째 재치료를 시행하였다.

강력한 약제들의 복합 투여중 역시 가장 문제가 되는 것은 약제에 의한 부작용이라 하겠다. 본 결핵 연구소에 등록된 초치료 환자 231명을 대상으로 조사한 결과(표 4), 리팜피신을 투여한 검사군에서 24例(20.4%)에서 transamine의 상승이 있어 대조군의 8例(4.4%) 보다 높은 수치를 나타내었고, 특히 SHRZ 군이 가장 높았다.

Table 3. No. of Failure or Relapse Patients During Chemotherapy After Chemotherapy

Series	No. of Assessed	No. of failure	No. of Assessed	No. of Relapse
SHE	43	3	34	1
SHP	7	0	7	0
Total	50	3(6%)	41	1(2.4%)
SHRZ	31	0	23	1
SHRE	12	0	11	0
HRZE	7	0	7	0
Total	50	0(0%)	46	1(2.2%)

Table 4. Side Effects During Chemotherapy

	SHE	SHP	SHRE	SHRZ	SHZE	Total
Case No.	71	42	63	34	16	231
Symptoms						
G-I Sx	4	23	6	5	3	41
Vertigo	3	2	3	4	2	14
Tingling and Numbness	2	1	2	1	0	6
Jaundice	1	0	0	2	1	4
Skin rash	0	0	2	2	1	5
Joint pain	0	1	0	6	4	11
Purpura	0	0	0	0	0	0
Lab. Data						
Transaminase (100<)	3	2	6	6	4	21
" (200<)	3	2	1	4	2	11

Thrombocytopenia (<100,000)	0	0	0	0	0	0
Hyperuricemia (>10)	0	0	0	1	0	1
Bilirubin (>2.5)	1	0	0	2	2	5
Eosinophilia (>10%)	4	2	5	2	1	14

4. 고 안

단기 요법의 시도는 이미 1950년대에 isoniazid와 PAS를 이용하여, British Medical Research Council (BMRC)에 의해서 시도되었으나 재발율이 높아 실패하였다.⁵⁾ 1970년대에 리팜피신의 등장과 함께 결핵의 단기 요법에 관한 많은 연구가 발표되었고, 그 결과 리팜피신을 포함한 SHRE의 우수성이 증명되었다.

1975년에 시행된 우리나라 3차 결핵 실태조사에서 일차 내성균의 분포율을 보면 isoniazid에 대한 내성이 12.6%, PAS에 0.7%, streptomycin에 1.5%, isoniazid 및 PAS에 대해서는 6.7%, isoniazid 및 streptomycin에 대해서는 6.3%, 그리고 일차약 삼자에 모든 내성이 있는 것은 8.5%이었는데 모두 합하면 일차 내성율은 36.3%가 된다.⁶⁾ 마찬가지로 일차 내성균이 높은 홍콩에서의 연구 결과 6개월 치료후 재발율이 높아^{3,7)} 우리나라의 단기 요법은 강력한 약제로 9개월의 치료가 타당하다고 생각하고 본 연구를 시도했다.

표 3에서 보는 바와같이 9개월간 단기 요법을 시행한 검사군과 보편적인 치료를 한 대조군사이의 결과를 볼때 치료중의 실패율은 검사군은 0%인에 반해서 대조군에서는 6%로 검사군이 좋았고, 재발율은 각각 1명씩 재발하여 비슷한 결과를 보였다.

저자들이 시행한 이번 연구에서는 투약 개시전에 감수성 검사는 본 병원에서는 검사를 할 수 없으므로 시행 못했다. 과거의 연구 결과,³⁾ 초기 약제의 내성에 따른 재발율은 streptomycin은 재발율이 적어 큰 문제가 안되고, isoniazid에 대한 경우가 재발율이 높아서 22%가 되었다. 우리나라도 isoniazid에 대한 내성율은 34.1%가 되므로, 앞으로는 초기 약제 내성 여부에 따른 시도가 진행되어야 한다고 믿는다.

이번 연구에서는 검사군이 대조군보다 증등증 환자가 훨씬 많고, 재발율은 서로 비슷한 것을 고려하면, 검사군의 치료 성공률이 높다고 생각한다.

따라서 단기 요법에 의한 치료는 보편적인 요법보다 치료 기간을 훨씬 짧게 함으로서, 조기 투약 증지에 의한 치료 실패율을 저하시키는 데 크게 기여한다고 생각한다. 치료 종결 후 추궁 검사가 전혀 안된 例는 대

조군에서 4명, 검사군에서 3명으로 서로 비슷하지만 본 결핵연구소에서 등록된 많은 환자를 볼 때, 검사군이 대조군보다 치료중이나 치료후에도 추후 검사가 훨씬 잘 되고 있는 느낌이다.

앞서의 연구 결과 단기 요법의 치료 종결 후 재발하는 경우는 대부분 6개월 이내에 재발하고,³⁸⁾ 따라서 단기 요법치료 종결 후 투구 검사는 6개월 내지 1내이면 충분하지 않나 생각한다. 재발하는 경우의 결핵균은 급속하게 생긴 내성균의 출현때문에 아니라, 대부분의 경우는 감수성균이 다시 재현하는 것으로 알려져 있다.³⁹⁾

리팜피신의 부작용은 소화기관의 장애, 간기능 장애, influenza-like 증후군, 급성신부전 및 혈소판감소 등이 있으나, 우리나라와 같이 간염이 만연되고 있는 곳에서는 간기능 장애에 의한 transaminase의 상승이 큰 문제라고 생각한다. 본 결핵 연구소에 등록된 초치료 환자를 대상으로 조사한 결과, 리팜피신을 포함한 검사군이 리팜피신을 포함하지 않은 대조군보다 간기능 장애가 약 4배이상 많았고, 특히 SHRZ 군이 가장 높았다. 그 외 혈소판 감소증이 1례를 수 년전에 경험한 바 있고, 최근에 급성신부전 1례가 있으나 본 연구에는 포함되지 않았다. 즉, 리팜피신을 사용하는 강력한 요법에는 항상 간기능 장애에 관심을 두어야 하고, 특히 pyrazinamide를 동시 투여하는 경우에는 간기능 장애의 위험성은 더욱 증가한다고 하겠다.

이상의 본 연구 결과 우리나라에서도 리팜피신을 포함한 강력한 병합 요법에 의한 단기치료 방법은, 초치료 폐결핵 환자에서는, 보편적인 방법에 의한 치료 결과와 비슷하다고 생각하고, 또한 본 결핵연구소에서는 이와 같은 단기 요법이 재치료 환자에도 적용되는지 여부와 단기 요법의 치료 기간을 더욱 짧게(3개월) 시행할 수 있는지 여부를 확인하기 위하여 연구를 진행 중이다.

5. 결 론

저자들은 초치료 폐결핵 환자에서 리팜피신을 포함한 병합요법으로 9개월간 단기 요법으로 치료한 검사군과 18개월 동안 치료한 대조군을 비교 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치료 중 실패율은 대조군에서 6%, 검사군에서 0% 치료 종결 후 6개월간 추구 검사한 결과 재발율은 대조군은 2.4%, 검사군 2.2%이었다.

2. 간기능 장애는 강력한 병합 요법의 검사군이 대조군보다 높았다.

이상의 결과로 미루어 리팜피신을 이용한 단기 요법의 치료 결과는 통상적인 치료 효과와 비슷하다.

References

1. British Medical Research Council Cooperation study; Cooperative Controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle* 54:99, 1973.
2. 보건사회부 대한결핵협회 결핵연구원 : 제 3차 전국결핵실태조사 결과 보고 (개요) 결핵 및 호흡기 질환, 24:39, 1977.
3. Wallace Fox and D. A. Mitchison: Short Course Chemotherapy for pulmonary tuberculosis *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 111: 325, 1975.
4. 허성호 · 김선영 · 강홍모 · 윤광선 · 노수환 · 김유영 한용철 : 리팜피신의 항 결핵 임상 효과. 결핵 및 호흡기 질환, 24:142, 1977.
5. Singapore Tuberculosis Services; A controlled Clinical trial of the role of thiacetazone-containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore, *Tubercle* 52:88 1971.
6. Kim, S.J. and Kim, S.C. : Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis isolated from patients discovered in the Third National Tuberculosis Prevalence Survey in 1975 in Korea. 결핵 및 호흡기 질환 23:185, 1976.
7. Sister Mary Aguinas: Rifampicin in the Treatment of Tuberculosis with Special reference to short Course Regimens and Adverse Reactions *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 25:36 1978.
8. East African/British Medical Research Council study; Results at 5 years of a controlled Comparison of a 6-Month and a standard 18-Month Regimen of Chemotherapy for Pulmonary tuberculosis *Amer. Rev. Resp. Dis.* 116:3 1977.